

1957

THÈSE

N° 445

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

présentée par

ALAIN CHOQUET

Né le 15 Décembre 1927
à ANGERS (Maine-&-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Mai 1957

**DE L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE
EN CLINIQUE HUMAINE
DU PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL**

Président :

M. G. BROUET, Professeur Agrégé

Vu

Le Doyen :
L. BINET

Vu

et permis d'imprimer :

Le Recteur
de l'Académie de Paris
Le Vice-Président du Conseil
de l'Université de Paris.

1957

THÈSE

N° 445

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

présenté par

ALAIN CHOQUET

Né le 15 Décembre 1927
à ANGERS (Maine-&-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Mai 1957

DE L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE
EN CLINIQUE HUMAINE
DU PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL

Président :

M. G. BROUET, Professeur Agrégé



Vu
Le Doyen :
L. BINET

Vu
et permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris
Le Vice-Président du Conseil
de l'Université de Paris.

A Monsieur le Professeur G. BROUET

Professeur Agrégé de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Cochin

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
En hommage respectueux.*

A Monsieur le Professeur R. TURPIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Trousseau

*Dont les conseils nous ont été des
plus précieux.*

A nos Maîtres des Hôpitaux de Paris :

Messieurs les Professeurs MENEGAUX
AUBIN
PERRAULT

Messieurs les Docteurs BOUCHET
OMBREDANNE
DEBAIN

et

A tous ceux qui nous ont facilité l'exécution de ce travail

*Qu'ils veuillent bien accepter tous
nos remerciements.*

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guilain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaitre (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannie (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN

Léon BINET,
Membre de l'Institut.

ASSESEUR

Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

MM.

<i>Anatomie</i>	Cordier (G.)
<i>Anatomie pathologique</i>	Delarue (A.)
<i>Bactériologie</i>	Fasquelle (R.)
<i>Biochimie médicale</i>	Jayle (M.-F.)
<i>Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports.</i>	Chailley-Bert (P.)
<i>Biologie médicale</i>	Fauvert (R.)
<i>Cancérologie médicale et sociale</i>	Bernard (J.)
<i>Clinique de cardiologie</i>	Mouquin (M.)
<i>Cliniques chirurgicales</i>	Sicard (A.)
	Quenu (J.)
	Menegaux (G.)
	Moulonguet (P.)
<i>Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique</i>	Merle d'Aubigné (R.)
<i>Clinique de chirurgie cardio-vasculaire</i>	De Gaudard-d'Allaines (E.)
<i>Clinique de chirurgie infantile et orthopédie</i>	Fèvre (M.)
<i>Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire</i>	Monod (R.)
<i>Clinique gynécologique</i>	Funck-Brentano (P.)
<i>Clinique des maladies cutanées et syphilitiques</i>	Degos (R.)
<i>Clinique des maladies des enfants</i>	Cathala (J.)
<i>Clinique des maladies infectieuses</i>	Mollaret (P.)
<i>Clinique des maladies mentales et de l'encéphale</i>	Delay (J.)
<i>Clinique des maladies métaboliques</i>	Hamburger (J.)
<i>Clinique des maladies du sang</i>	Chevallier (P.)
<i>Clinique des maladies du système nerveux</i>	Alajouanine (T.)
<i>Cliniques médicales</i>	Justin-Besançon (L.)
	De Gennes (L.)
	Moreau (R.)
	Bariety (M.)
<i>Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique</i>	Debray (G.)
<i>Clinique médicale propédeutique</i>	Pasteur Valléry-Radot (L.)
<i>Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition</i>	Boulin (R.)
<i>Clinique de neuro-chirurgie</i>	Petit-Dutaillis (D.)

<i>Cliniques obstétricales</i>	{ Lacomme (M.)
	{ Varangot (J.)
<i>Clinique d'obstétrique et de gynécologie</i>	Lantuejoul (P.)
<i>Clinique ophtalmologique</i>	Renard (G.)
<i>Clinique oto-rhino-laryngologique</i>	Aubin (A.)
<i>Clinique de pneumo-phtisiologie</i>	Bernard (E.)
<i>Clinique psychiatrique infantile</i>	Heuyer (C.)
<i>Clinique de puériculture</i>	Lelong (M.)
<i>Clinique de rhumatologie médicale et sociale</i>	Coste (F.)
<i>Clinique stomatologique</i>	Dechaume (M.)
<i>Clinique thérapeutique chirurgicale</i>	Senèque (J.)
<i>Clinique thérapeutique médicale</i>	Lemaire (A.)
<i>Clinique urologique</i>	Fey (B.)
<i>Embryologie</i>	Giroud (A.)
<i>Génétique médicale</i>	Lamy (M.)
<i>Histoire de la médecine et de la chirurgie</i>	Soulié (P.)
<i>Histologie</i>	Verne (J.)
<i>Hygiène et clinique de la première enfance</i>	Turpin (R.)
<i>Hygiène et médecine préventive</i>	Joannon (C.)
<i>Médecine légale</i>	Piédelièvre (R.)
<i>Médecine du Travail</i>	Desoille (H.)
<i>Parasitologie et histoire naturelle médicale</i>	Galliard (H.)
<i>Pathologie chirurgicale</i>	Couvelaire (R.)
<i>Pathologie exotique</i>	Lavier (G.)
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i>	Lenègre (J.)
<i>Pathologie humorale et immunologie expérimentale</i> (chaire à titre personnel)	Merklen (F.)
<i>Pathologie médicale</i>	Decourt (J.)
<i>Pathologie et thérapeutique générales</i>	Garcin (J.)
<i>Pédiatrie sociale</i>	Marie (J.)
<i>Pharmacologie et matière médicale</i>	Hazard (R.)
<i>Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)</i>	Dognon (A.)
<i>Physiologie</i>	Binet (L.)
<i>Physique médicale</i>	Strohl (A.)
<i>Radiologie médicale</i>	Desgrez (H.)
<i>Technique chirurgicale</i>	Patel (J.)
<i>Thérapeutique</i>	Brouet (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES AGREGES ET AGREGES

Anatomie :

Delmas (A.)
Cabrol (C.)
Debeyre (J.)
Olivier (G.)

Anatomie pathologique :

Gauthier-Villars (Mlle P.)
Busser (F.)
Gouygou (Ch.)

Bactériologie :

Nevot (A.)
Christol (D.)

Biochimie médicale :

Ettori (J.)
Desgrez (P.)
Polonovski (J.)
Schapira (R.)

Biologie médicale :

Bourlière (F.)

Dermato-syphiligraphie :

Duperrat (F.)

Embryologie :

Tuchmann-Duplessis (H.)

Histologie :

Coujard (R.)

N...

N...

Hydrologie :

Cornet (A.)

Hygiène :

Boyer (J.)

Deparis (M.)

Maladies infectieuses :

Bastin (R.)

Médecine légale :

Derobert (L.)

Gaultier (M.)

Hadengue (A.)

Médecine du travail :

Albahary (S.)

Neuro-chirurgie :

David (M.)

Neurologie :

Lhermitte (F.)

Obstétrique :

Grasset (J.)

Le Lorier (G.)

Le Page (F.)

Merger (R.)

Morin (P.)

Ravina (J.)

Robey (M.)

Ophthalmologie :

Bregeat (P.)

Desvignes (P.)

Orthopédie :

Judet (R.)

Oto-rhino-laryngologie :

Aubry (M.)

Maduro (R.)

Parasitologie :

Brumpt (L.-C.)

Chabaud (A.)

Pathologie chirurgicale :

Aboulker (P.)

Barcat (J.)

Baumann (J.)

Cauchoix (J.)

Dubost (C.)

Faurel (J.)

Flabeau (F.)

Germain (A.)

Gosset (J.)

Lurence (G.)

Lortat-Jacob (J.)

Mathey (J.)

Olivier (Cl.)

Poilleux (F.)

Thomeret (G.)

Verne (J.-M.)

Pathologie expérimentale :

Loeper (J.)

Maurice (P.)

Pathologie médicale :

Boudin (G.)

Bouvier (J.-B.)

Bricaire (H.)

Brissaud (H.)

Castaigne (P.)

Conte (M.)

Derot (M.)

Domart (A.)

Lamotte (M.)

Laroche (C.-P.)

Macrez (Cl.)

Milliez (P.)

Péquignot (H.)

Perrault (M.)

Rambert (P.)

Royer (P.)

Thieffry (St.)

Turiaf (J.)

Wolfromm (R.)

N...

Pédiatrie :

Joseph (R.)

Mozziconacci (P.)

Ponolovsky (Cl.)

Pharmacologie :

Cheyamol (J.)

Lévy (Mlle J.)

Physiologie :

Barjeton (D.)

Parrot (J.)

Dejours (P.)

Physique médicale :

Djourno (A.)

Gougerot (L.)

Pneumo-phtisiologie :

Kreis (B.)

Psychiatrie :

Pichot (P.)

Psychiatrie infantile :

Michaux (L.)

Rhumatologie :

Delbarre (F.)

Stomatologie :

Cernéa (P.)

Chaput (Mme A.)

Thérapeutique :

Chassagne (P.)

Urologie :

Kuss (R.)

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT**

Clinique chirurgicale :

**Ameline (A.)
Hugier (J.)
Léger (L.)
Padovani (P.)
Roux (M.)**

Clinique médicale :

**Dreyfus (G.)
Haguenau (J.)
Kourilsky (R.)
Marchal (G.)**

Clinique neurologique :
De Sèze (S.)

Clinique obstétricale :
Mayer (M.)

Clinique ophtalmologique :
Offret (G.)

Clinique pédiatrique :
Laplane (R.)

Clinique psychiatrique :
Baruk (H.)

Secrétaire général de la Faculté **M. Morel (J.)**

Secrétaire **Mlle Chaintreuil (G.)**

Conservateur, chargé de la direction **M. le Docteur Hahn (A.)**

Conservateur **Mlle Goichon (A.)**

Bibliothécaires **Mlles Dumatire (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.)**

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**DE L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE
EN CLINIQUE HUMAINE
DU PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL**

INTRODUCTION

Si l'élément douleur et l'élément fièvre sont considérés par le physiologiste comme des réactions de défense de l'organisme, ils représentent surtout, pour le médecin, un mal qu'il ne faut jamais négliger.

Il convient, certes, en premier lieu, de tirer de tous les symptômes décelables, de leur siège et de leurs modalités, les indications diagnostiques nécessaires et de conseiller une thérapeutique convenable. Mais il est également indispensable de combattre la douleur et la fièvre pour elles-mêmes, à plus forte raison lorsque la cause de l'affection demeure inconnue, est incurable ou lente à disparaître.

A cet effet, des substances chimiques, douées de pouvoir analgésique et dont l'action se double de propriétés antithermiques, sont à notre disposition.

Citons, parmi les plus connus de ces médicaments : l'antipyrine, le pyramidon, l'acide acétyl-salicylique, le phénylsemicarbazide, la phénacétine et l'acétanilide.

Leurs prescriptions, quoique courantes, restent cependant toujours délicates, en raison des risques d'intolérance dus parfois à leur toxicité.

Avec l'antipyrine, on peut assister soit à des syncopes, des cyanoses, des accidents de choc, soit à des éruptions souvent prurigineuses et fébriles, soit à des troubles digestifs se traduisant par des brûlures gastriques et des vomissements.

Avec le pyramidon, à des sueurs profuses, des accidents de collapsus, des idiosyncrasies telles que choc, éruptions, et même à des agranulocytoses mortelles à la suite de doses prolongées.

Avec l'acide acétyl-salicylique, à des malaises généraux, des éruptions, des sueurs profuses qui obligent à suspendre le traitement, à des intolérances gastriques et à une action dépressive et antidiurétique chez certains asystoliques et brightiques.

Avec le phénylsemicarbazide, aux mêmes accidents qu'avec l'acide acétyl-salicylique, et même à des anémies hémolytiques chez l'enfant et le nourrisson.

Avec la phénacétine et l'acétanilide, à des cyanoses, céphalées, anémies et à la formation de méthémoglobine (I) (II).

Par contre, un nouveau produit, le para-acétamiphénol, semble devoir retenir l'attention, en raison d'une tolérance supérieure sur les corps dont il est issu : la phénacétine et l'acétanilide.

La littérature chimique en a fait état, vers la fin du siècle dernier, mais il tomba peu après dans l'oubli, sa non-toxicité n'ayant pas encore été démontrée (III) (IV).

BRODIE et AXELROD, en étudiant le métabolisme de la phénacétine et de l'acétanilide, découvrirent que le para-acétaminophénol était le métabolide principal de ces deux corps (V).

LESTER et GREENBERG ont établi, d'autre part, que le para-acétaminophénol était dépourvu de propriétés méthémoglobinisantes, et ceci permit de pratiquer les premières expérimentations qui se révélèrent satisfaisantes (VI) (VII).

ÉTUDE CHIMIQUE du PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES ET ANALYTIQUES.

Le para-acétaminophénol est préparé par action de l'acide acétique sur le para-amiphenol, au milieu aqueux.

La purification s'obtient par cristallisation dans l'eau.

Caractéristiques.

Il se présente sous la forme de cristaux monocliniques :

- blancs, par cristallisation dans l'alcool ;
- blancs-roses, par cristallisation dans l'eau.

Son poids moléculaire est de 151.

Son poids de fusion : 168°.

Il est très soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'eau et l'éther. (VIII) (IX)

Réaction d'identité.

Principe : le para-aminophénol se condense, en milieu alcalin, avec l' α -naphthol, pour donner une coloration bleue. Cette réaction est négative avec le para-acétaminophénol.

Technique : on fait la réaction précédente sur le mélange acétaminophénol : on n'obtient pas de coloration.

On procède à une hydrolyse acide et on recommence la réaction : on obtient alors une coloration bleue intense et spécifique.

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CLINIQUE
DU PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL
CHEZ L'HOMME**

I

Une première étude portant sur 82 cas a été pratiquée, expérimentation clinique commencée début février, terminée le 25 mai (1955).

Mode d'administration.

Orale : les comprimés sont pris dans la journée, loin des repas, matin, midi et soir, suivant la posologie. Dans les traitements intensifs, jusqu'à 10 comprimés, le malade prend jusqu'à 3 comprimés à la fois.

Durée du traitement.

En moyenne : 4 jours;
8 jours;
15 jours.

Posologie.

Nous avons commencé, au début, par des doses modestes de 3 à 5 comprimés, doses qui sont nettement insuffisantes dans les grands syndromes douloureux. Dans ces cas, une posologie de 8 à 9 comprimés nous a paru nécessaire pour soulager les malades.

Comprimés dosés à : 0,25 grammes de para-acétaminophénol.

ÉTUDE CLINIQUE.

82 cas traités. Adultes du sexe masculin.

25 cas où seulement la tolérance est contrôlée.

57 cas revus au cours de consultations ultérieures.

Action et tolérance sont soigneusement contrôlées. Sur les 57 cas, 5 cas n'ont pas été suivis (pas revus).

Les 52 cas restants sont classés en plusieurs catégories, suivant la maladie causale :

- Abscess dentaire : 1 cas;
- Névralgie dentaire : 2 cas;
- Névralgie faciale : 1 cas;
- Sciatique : 4 cas;
- Céphalées : 10 cas;
- Douleurs intercostales : 6 cas;
- Torticolis : 1 cas;
- Douleurs rhumatismales : 27 cas.

ACTION DU MÉDICAMENT.

- Abcès dentaire : 1 cas.
Action très bonne.
- Névralgie dentaire : 2 cas.
Action très bonne : 1 cas;
bonne : 1 cas.
- Névralgie faciale : 1 cas.
Action très bonne : 1 cas.
- Sciatique : 4 cas.
Action bonne : 2 cas;
médiocre : 1 cas;
nulle : 1 cas.
- Céphalées : 10 cas.
Action très bonne : 3 cas;
bonne : 4 cas;
médiocre : 3 cas.
- Douleurs intercostales : 6 cas.
Action bonne : 3 cas;
médiocre : 3 cas.
- Torticolis : 1 cas.
Action nulle.

Action : Très bonne;
Bonne;
Médiocre;
Nulle.

Douleurs rhumatismales sont subdivisées en :

- 1 — Douleurs sacro-lombaires, type lumbago.
 - 2 — Douleurs cervico-brachiales et périarthrites scapulo-humérales.
 - 3 — Entorses.
 - 4 — Traumatismes divers.
— Mastoïdite.
- 1 — Douleurs sacro-lombaires (type lumbago) : 15 cas.
Action très bonne : 7 cas;
bonne : 3 cas;
médiocre : 2 cas;
nulle : 3 cas.
- 2 — Douleurs cervico-brachiales et périarthrites scapulo-humérales : 7 cas.
Action très bonne : 1 cas;
bonne : 4 cas;
médiocre : 1 cas;
nulle : 1 cas.
- 3 — Entorse : 1 cas.
Action médiocre.

4 — Accidents traumatiques : 3 cas.

 Action très bonne : 1 cas ;

 nulle : 2 cas.

— Mastoïdite : 1 cas.

 Action nulle.

Tolérance du médicament.

Sur les 82 cas traités, nous avons constaté 5 intolérances au médicament. Ce sont des manifestations moyennes, indiscutablement dues au médicament. Des manifestations mineures n'ont pas été notées parce qu'il est difficile, dans ces cas, de mettre en cause le produit.

Sur 5 intolérances, nous constatons :

1 — Troubles digestifs, vomissements, crampes d'estomac, se présentant comme des phénomènes de sensibilisation, à chaque prise du médicament.

 Essai renouvelé deux fois.

2 — Vomissements et vertiges.

 Le traitement est suspendu.

3 — Troubles digestifs, colites.

 Le traitement est suspendu.

4 — Brûlures d'estomac et vertiges.

 Le traitement est suspendu.

5 — Gastralgies et douleurs type « angine de poitrine », cessent après suspension du traitement, ainsi qu'une certaine hypertension artérielle qui y était associée.

Dans les autres cas, parfaite tolérance, même à des doses de 8 et 10 comprimés par jour, chez certains malades.

Action sur le système nerveux central.

Sans action sur le sommeil ni sur l'irritabilité nerveuse.

Étude de la toxicité sur le rein.

L'analyse d'urine pratiquée chez 8 malades (après un traitement de 15 jours) nous montre :

— 7 cas : urine normale ;

— 1 cas : traces d'albumine qui disparaissent après 8 jours de suspension du médicament.

CONCLUSION.

Le para-acétaminophénol peut être considéré comme un analgésique très efficace surtout dans les douleurs rhumatismales chroniques et les céphalées. Il permet, par sa bonne tolérance même à des doses élevées, de soulager des malades là où l'emploi d'autres analgésiques est limité par leur mauvaise tolérance gastrique (en particulier l'aspirine).

OBSERVATIONS CLINIQUES

de l'étude expérimentale du para-acétaminophénol

25 cas étudiés, pour la tolérance.

NOMS	POSOLOGIE	OBSERVATIONS
LAI	3 × 7 jours	Bonne tolérance
FU.....	4 × 4 jours	»
RI.....	5 × 4 jours	»
LAI.....	4 × 4 jours	»
LON.....	5 × 4 jours	»
HU.....	3 × 7 jours	»
LE.....	4 × 4 jours	»
LAI.....	3 × 15 jours	Albumine O
SA.....	5 × 7 jours	»
LA.....	5 × 4 jours	»
KIN.....	6 × 4 jours	»
GE.....	6 × 3 jours	Pas revu
GA.....	4 × 8 jours	»
TRI.....	8 × 4 jours	Albumine O
MI.....	8 × 4 jours	»
TIN.....	3 × 15 jours	»
KO.....	4 × 8 jours	»
MA.....	4 × 8 jours	»
WA.....	5 × 8 jours	»
GE.....	6 × 8 jours	»
SWA.....	7 × 4 jours	Bonne tolérance
TOU.....	4 × 8 jours	»
LE.....	4 × 4 jours	»
SO.....	4 × 8 jours	»
SKA.....	8 × 4 jours	Albumine traces

Etude clinique complète : 57 cas.

NOMS	DIAGNOSTIC	POSOLOGIE	ACTION	TOLÉRANCE
LU	Rhumatisme cervical	4 × 4 jours	Bonne	Bonne
JEA	Rhumatisme lombaire	8 × 4 jours	Très bonne	»
KHA ...	Douleurs intercostales	4 × 8 jours	Médiocre	»
NI	Abcès dentaire	8 × 4 jours	Très bonne	»
JOA	Névralgie dentaire	8 × 8 jours	Pas revu	Pas revu
MAR ...	Douleurs intercostales	6 × 8 jours	Bonne	Bonne
KRA ...	Sciatique gauche	8 × 5 jours	Bonne	»
KAU ...	Céphalées	4 × 4 jours	Bonne	»
TIC	Arthrose dorsale	8 × 5 jours	Médiocre	»
HAV ...	Céphalées	8 × 4 jours	Très bonne	»
PA	Névralgies intercostales	4 × 2 jours	Bonne	Albumine O
HAD ...	Douleurs lombaires	4 × 8 jours	Intolérance	digestive, vomissements, crampes d'estomac

NOMS	DIAGNOSTIC	POSOLOGIE	ACTION	TOLÉRANCE
LEV ...	Céphalées	4 × 8 jours	Médiocre	Bonne
ROS ...	Douleurs lombaires	4 × 3 jours	Très bonne	»
VER ...	Céphalées		Pas revu	Pas revu
MASS ..	Arthrose sacro-lombaire	5 × 3 jours	Nulle	Bonne
MOV ...	Douleurs lombaires	8 × 5 jours	Bonne	»
JDI	Traumatisme de l'avant-bras	6 × 2 jours	Nulle	»
LA	Arthrose sacro-lombaire	6 × 3 jours	Très bonne	Vertiges, vomissements
SRU ...	Névralgie faciale	4 × 4 jours	Très bonne	Bonne
GA	Sciastique	4 × 8 jours	Médiocre	Albumine 0
PI	Céphalées		Pas revu	Pas revu
TICK ..	Fracture malléoculaire	4 × 5 jours	Très bonne	Bonne
LE	Céphalées	4 × 4 jours	Très bonne	»
GE	Péri-arthrite scapulo-humérale	5 × 15 jours	Nulle	Troubles digestifs
ZIZ	Péri-arthrite scapulo-humérale	8 × 4 jours	Très bonne	Bonne
HA	Céphalées	6 × 8 jours	Médiocre	»
MOU ...	Douleurs lombaires	5 × 15 jours	Très bonne	»
GAFF ..	Douleurs lombaires	4 × 6 jours	Bonne	»
ZOU	Névralgies intercostales	5 × 6 jours	Médiocre	»
RO	Céphalées	5 × 5 jours	Bonne	Bonne
HAR ...	Céphalées	6 × 6 jours	Médiocre	»
ROS	Douleurs sacro-lombaires	6 × 4 jours	Bonne	»
JOU	Douleurs lombaires	5 × 4 jours	Nulle	»
FEU	Céphalées		Pas revu	pas revu
LAG	Douleurs lombaires	7 × 8 jours	Très bonne	Bonne
TEL	Névralgie dentaire		Pas revu	pas revu
LEG	Mastoidite	5 × 4 jours	Nulle	bonne
LIG	Douleurs lombaires	4 × 8 jours	Très bonne	»
PAR	Douleurs lombaires, greffes	5 × 8 jours	Médiocre	»
GRAN ..	Douleurs intercostales	5 × 15 jours	Médiocre	»
NI	Névralgie dentaire	4 × 4 jours	Bonne	Albumine 0
HAR	Céphalées	8 × 8 jours	Médiocre	Bonne
FER	Céphalées	5 × 4 jours	Médiocre	»
LAR	Névralgie intercostale	10 × 4 jours	Médiocre	Gastralgies et Vomissements
HAM ...	Entorse	4 × 8 jours	Médiocre	Bonne
FAV	Arthrose épaule droite	5 × 2 jours	Bonne	Arrêt du traitement douleurs angineuses
POU	Péri-arthrite scapulo-humérale	7 × 8 jours	Médiocre	Bonne
MOC ...	Sciastique	10 × 6 jours	Bonne	»
LON	Sciastique	5 × 4 jours	Nulle	»
QUI	Arthrose sacro-lombaire	6 × 8 jours	Très bonne	»
LE GA ..	Arthrose épaule gauche	5 × 5 jours	Bonne	»
VAR	Céphalées	5 × 15 jours	Bonne	»
LE MEZ.	Torticolis	5 × 7 jours	Nulle	»
LOM	Névralgie dentaire	4 × 6 jours	Très bonne	»
LEO	Traumatisme hémithorax gauche	5 × 2 jours	Nulle	Arrêt du traitement
AF	Arthrose épaule droite	8 × 15 jours	Bonne Intolérance	Bonne à l'Aspirine

II

Nous avons pratiqué une étude de 210 cas, expérimentation clinique commencée le 17 mai, terminée le 30 décembre 1955.

Durée du traitement.

Deux modalités :

- 2 jours ;
- 4 jours.

Doses prescrites.

Nous avons donné au début de l'expérimentation 3 comprimés par 24 heures, renfermant chacun 0,25 g. de para-acétaminophénol. Nous avons été amenés, assez rapidement, à porter cette dose à 4 comprimés et à la fin de l'expérimentation à 6 comprimés pour étudier la tolérance du médicament.

Choix des sujets.

Nous avons distingué plusieurs catégories de sujets, tous adultes de sexe masculin, présentant soit :

- 1° des céphalées (77 cas) ;
- 2° des névralgies dentaires (60 cas) ;
- 3° des courbatures fébriles (7 cas) ;
- 4° des douleurs rhumatismales (20 cas) ;
- 5° des sciaticques (15 cas) ;
- 6° des névrites (11 cas) ;
- 7° des myalgies (15 cas) ;
- 8° des torticolis (5 cas).

Mode d'administration.

Les comprimés sont absorbés dans la journée et administrés par voie buccale un quart d'heure avant les repas.

Pour apprécier pleinement l'action du médicament, il est, dans la majorité des cas, prescrit seul, toutefois nous avons été amenés, dans certaines affections, notamment dans les douleurs rhumatismales, dans les sciaticques et les névrites, c'est-à-dire dans un nombre de cas relativement restreint, à adjoindre des médications par voie parentale.

Les premiers essais pratiqués en mai nous montrent que la dose de 3 comprimés de para-acétaminophénol est parfaitement tolérée et nous avons rapidement prescrit 4 comprimés par 24 heures, dose que nous maintenons jusqu'à mi-décembre et que nous portons, à ce moment à 6 comprimés pour confirmer la parfaite tolérance du médicament.

Vérification des améliorations cliniques.

Les malades sont revus au cours de consultations ultérieures et nous notons soigneusement les résultats obtenus. Nous avons constaté ainsi que dans :

- 1° 93 cas : les malades déclarent être complètement soulagés ;
- 2° 77 cas : l'amélioration est assez nette mais incomplète ;
- 3° 43 cas : nous obtenons ou bien des effets nuls, ou bien des résultats incertains, les malades ayant reçu leur exeat au cours du traitement. ,

Les malades du 3^e type se présentent surtout comme des sujets difficiles à traiter et souvent rebelles à des thérapeutiques similaires.

Nous avons noté que le para-acétaminophénol est particulièrement efficace dans le traitement de la douleur qu'il s'agisse de douleurs types : céphalées, névralgies dentaires, myalgies et torticolis.

Ses effets sont durables, les malades s'en montrent satisfaits et déclarent que le médicament les soulage au moins aussi rapidement que les autres analgésiques qu'ils ont pu employer précédemment.

L'élément fièvre, semble être combattu également avec efficacité, dans les courbatures fébriles notamment. Nous avons pu noter que la température redevient rapidement normale sans provoquer de sudations excessives, tout en faisant disparaître les maux de tête et courbatures qui accompagnent cette affection.

Dans les douleurs rhumatismales et dans les sciaticques, administré au début de la crise, le para-acétaminophénol semble procurer une amélioration grâce à l'atténuation des douleurs. Cependant dans ces deux dernières affections nous n'avons pu prescrire le médicament seul, et de ce fait il est plus difficile d'en apprécier l'exacte efficacité.

Étude de la toxicité sur le rein.

L'analyse des urines pratiquée chez une dizaine de malades n'a montré dans aucun cas la présence d'albumine et ceci a confirmé notre opinion de l'absolue innocuité de la médication.

Étude de la tolérance.

Nous avons pu administrer sans inconvénient le para-acétaminophénol grâce à sa bonne tolérance stomacale. Nous avons noté très peu d'effets secondaires :

- 2 cas de vertiges ;
- 4 cas d'asthénie ;
- 2 cas de vomissements.

(Il est toujours difficile de dire si ces effets sont dus au médicament ou s'ils n'ont pas une autre origine.)

CONCLUSION.

Le para-acétaminophénol peut être considéré comme un analgésique puissant, non toxique, parfaitement toléré, permettant des traitements rapides et efficaces.

Employé à doses suffisantes, il semble pouvoir rivaliser avec les analgésiques antipyrétiques connus jusqu'à ce jour.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CLINIQUE

du

PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL

NOMS	AFFECTIONS CAUSALES	DATE DE LA PRESCRIPTION	POSOLOGIE	RÉSULTATS EFFETS SECONDAIRES
DES	Névralgies dentaires	17/5/54	3 × 2 jours	+++
DEF	Céphalées	17/5/54	3 × 2 jours	+++
KAH	»	17/5/54	3 × 2 jours	++
ADD	»	17/5/54	3 × 2 jours	++
LEV	»	17/5/54	3 × 2 jours	+++
BIG	»	18/5/54	3 × 2 jours	++
DUS	»	19/5/54	3 × 2 jours	+++
CHA	»	20/5/54	3 × 2 jours	+++
BUI	»	21/5/54	3 × 2 jours	effet nul
BEN KAF	»	22/5/54	3 × 2 jours	+++
CHA	Torticolis	22/5/54	3 × 2 jours	++
FRO	Céphalées	22/5/54	3 × 2 jours	+++
ABE	»	24/5/54	3 × 2 jours	?
BAY	»	24/5/54	3 × 2 jours	++
COL	»	24/5/54	3 × 2 jours	effet nul
BEN	»	24/5/54	3 × 2 jours	++
GUM	»	29/5/54	4 × 4 jours	effet nul
ARE	»	29/5/54	4 × 4 jours	+++
CAP	»	29/5/54	4 × 4 jours	?
AHN	»	31/5/54	4 × 4 jours	++
LAC	»	1/6/54	4 × 4 jours	+++
BLE	»	2/6/54	4 × 4 jours	++
CAD	Névralgies dentaires	3/6/54	4 × 4 jours	++
BER	»	4/6/54	4 × 4 jours	Effet nul asthénie
CLA	»	4/6/54	4 × 4 jours	+++
COU	Torticolis	9/6/54	4 × 4 jours	+++
BEN SOU	Névralgies dentaires	15/6/54	4 × 4 jours	pas revu
LAC	Doul. rhumatismales	15/6/54	4 × 4 jours	+++
BER	Sciatique	19/6/54	4 × 4 jours	Effet nul
ASS	Doul. rhumatismales	21/6/54	4 × 4 jours	++
DUR	Névralgies dentaires	21/6/54	4 × 4 jours	++
BAY	Névrite	28/6/54	4 × 4 jours	+++
COL	Céphalées	28/6/54	4 × 4 jours	++
WOJ	»	28/6/54	4 × 4 jours	+++
CHI	Sciatique	29/6/54	4 × 4 jours	++
AUD	Torticolis	30/6/54	4 × 4 jours	+++
BEL	Névralgies dentaires	30/6/54	4 × 4 jours	++
MAR	Doul. rhumatismales	2/7/54	4 × 4 jours	+++
CHA	Céphalées	3/7/54	4 × 4 jours	Effet nul
DEN	Myalgie	3/7/54	4 × 4 jours	Effet nul
BAN	Céphalées	3/7/54	4 × 4 jours	+++
CAU	Courbatures grippales	5/7/54	4 × 4 jours	++
BAN	Céphalées	5/7/54	4 × 4 jours	+++
CAN	»	9/7/54	4 × 4 jours	+++
MAC	Sciatique	9/7/54	4 × 4 jours	?
BER	Céphalées	9/7/54	4 × 4 jours	+++

NOMS	AFFECTIONS CAUSALES	DATE DE LA PRESCRIPTION	POSOLOGIE	RÉSULTATS EFFETS SECONDAIRES
MZY	Névrite	13/7/54	4 × 4 jours	++
BIA	Doul. rhumatismales	13/7/54	4 × 4 jours	+++
BLE	Névralgies dentaires	13/7/54	4 × 4 jours	+++
DEL	Doul. rhumatismales	15/7/54	4 × 4 jours	Effet nul
BA	Névralgies dentaires	17/7/54	4 × 4 jours	+++
DEF	»	21/7/54	4 × 4 jours	Effet nul
BOU	Névrite	21/7/54	4 × 4 jours	++
BEL	Sciatique	21/7/54	4 × 4 jours	+++
BEL	Névralgies dentaires	30/7/54	4 × 4 jours	+++
DEV	Sciatique	30/7/54	4 × 4 jours	++
BEC	Céphalées	2/8/54	4 × 4 jours	++
BEN BA	»	2/8/54	4 × 4 jours	++
BOU	Doul. rhumatismales	3/8/54	4 × 4 jours	+++
ABI	Névrite	3/8/54	4 × 4 jours	?
DJA	Névralgies dentaires	4/8/54	4 × 4 jours	++
DUB	»	4/8/54	4 × 4 jours	+++
AHN	Céphalées	4/8/54	4 × 4 jours	+++
PEB	Névralgies dentaires	4/8/54	4 × 4 jours	++
POL	Névrite	4/8/54	4 × 4 jours	+++
AI. MA.	Névralgies dentaires	5/8/54	4 × 4 jours	++
BOU	»	5/8/54	4 × 4 jours	+++
COH	Doul. rhumatismales	6/8/54	4 × 4 jours	++
MIC	»	7/8/54	4 × 4 jours	+++
BEN HE	Sciatique	7/8/54	4 × 4 jours	+++
DIE	Céphalées	10/8/54	4 × 4 jours	?
AMI	»	10/8/54	4 × 4 jours	+++
ANG	Myalgie	11/8/54	4 × 4 jours	++
BON	Doul. rhumatismales	12/8/54	4 × 4 jours	+++
AKL	»	12/8/54	4 × 4 jours	+++
BOT	Céphalées	12/8/54	4 × 4 jours	++
ABB	Doul. rhumatismales	13/8/54	4 × 4 jours	++
CHA	Myalgie	13/8/54	4 × 4 jours	+++
CHA	»	14/8/54	4 × 4 jours	+++
CHR	Névralgies dentaires	16/8/54	4 × 4 jours	++
AMA	»	16/8/54	4 × 4 jours	+++
BAC	»	16/8/54	4 × 4 jours	Pas revu
AVE	»	17/8/54	4 × 4 jours	+++
BOU	»	18/8/54	4 × 4 jours	++
DIA	Myalgie	18/8/54	4 × 4 jours	+++
ARA	»	18/8/54	4 × 4 jours	+++
BER	Sciatique	18/8/54	4 × 4 jours	Effet nul Asthénie
BIL	Céphalées	19/8/54	4 × 4 jours	+++
COC	Doul. rhumatismales	19/8/54	4 × 4 jours	++
BEN HE	Névrite	19/8/54	4 × 4 jours	++
CAS	Céphalées	19/8/54	4 × 4 jours	++
CAR	»	20/8/54	4 × 4 jours	+++
COU	Courbatures grippales	20/8/54	4 × 4 jours	+++
BEN BR.	Névralgies dentaires	21/8/54	4 × 4 jours	+++
BEH	Céphalées	20/8/54	4 × 4 jours	+++
POL	Névrite	21/8/54	3 × 4 jours	+++
DUQ	Névralgies dentaires	21/8/54	4 × 4 jours	Effet nul
DUC	»	25/8/54	4 × 4 jours	+++
BEN BRA	Courbatures grippales	26/8/54	4 × 4 jours	++
BED	Céphalées	26/8/54	4 × 4 jours	++
GUM	Rhumatismes	27/8/54	4 × 4 jours	Effet nul
BOS	Céphalées	30/8/54	4 × 4 jours	+++
DUB	»	31/8/54	4 × 4 jours	++
ABI	Torticolis	1/9/54	3 × 2 jours	++

NOMS	AFFECTIONS CAUSALES	DATE DE LA PRESCRIPTION	POSOLOGIE	RÉSULTATS EFFETS SECONDAIRES
CRE	Céphalées	4/9/54	4 × 4 jours	Effet nul
BEC	»	8/8/54	4 × 4 jours	+++
DUP	Doul. rhumatismales	9/9/54	4 × 4 jours	+++
BEN	Sciatique	10/9/54	4 × 4 jours	Effet nul
CHA	Céphalées	11/9/54	4 × 4 jours	+++
AHN	Névralgies dentaires	11/9/54	4 × 4 jours	+++
BOU	Céphalées	14/9/54	4 × 4 jours	++
DEN	Myalgie	20/9/54	4 × 4 jours	+++
DUM ...	Névralgies dentaires	23/9/54	4 × 4 jours	Effet nul
DJA	Céphalées	20/9/54	4 × 4 jours	++
TOU	Névralgies dentaires	21/9/54	4 × 4 jours	++
CHO	Myalgie	21/9/54	4 × 4 jours	+++
BOT	Céphalées	24/9/54	4 × 4 jours	+++
DHO	»	24/9/54	4 × 4 jours	Effet nul
UHL	Névrite	25/9/54	4 × 4 jours	+++
CHA	Névralgies dentaires	28/9/54	4 × 4 jours	+++
DIS	»	28/9/54	4 × 4 jours	+++
TOU	»	28/9/54	4 × 4 jours	Pas revu
BAV	»	30/9/54	4 × 4 jours	+++
ABE	Myalgie	2/10/54	4 × 4 jours	++
AIP	Névralgies dentaires	2/10/54	4 × 4 jours	+++
CHO	Névralgies dentaires	3/10/54	3 × 2 jours	Effet nul
				Vertiges
LAB	»	3/10/54	4 × 4 jours	»
MOR ...	Courbatures grippales	4/10/54	4 × 4 jours	++
BAU	Doul. rhumatismales	4/10/54	4 × 4 jours	++
CAM	Céphalées	4/10/54	4 × 4 jours	+++
DJA	Névralgies dentaires	5/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
DEL	Céphalées	5/10/54	4 × 4 jours	++
DEM	Courbatures grippales	5/10/54	4 × 4 jours	++
AND	Céphalées	5/10/54	4 × 4 jours	+++
AMT ...	»	7/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
BOU	Sciatique	7/10/54	4 × 4 jours	++
COR	Névralgies dentaires	8/10/54	4 × 4 jours	+++
LAB	»	8/10/54	4 × 4 jours	+++
BEN AO.	Céphalées	8/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
				Asthénie
SUL	»	10/10/54	4 × 4 jours	++
BER	Myalgie	10/10/54	4 × 4 jours	+++
AIT IS.	Céphalées	10/10/54	4 × 4 jours	++
BON	Névralgies dentaires	11/10/54	4 × 4 jours	++
DJA	»	13/10/54	4 × 4 jours	++
ZAN	Céphalées	13/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
				Asthénie
DUG	Sciatique	13/10/54	4 × 4 jours	+++
AMM ...	Névralgies dentaires	14/10/54	4 × 4 jours	+++
CHAI ..	Névrite	14/10/54	4 × 4 jours	++
BELG ..	Céphalées	14/10/54	4 × 4 jours	+++
CHA	Névralgies dentaires	14/10/54	4 × 4 jours	++
LAC	Névralgies dentaires	16/10/54	4 × 4 jours	++
BAR	Céphalées	16/10/54	4 × 4 jours	+++
CHA	Sciatique	17/10/54	4 × 4 jours	++
COC	Myalgie	17/10/54	4 × 4 jours	++
BIG	Névralgies dentaires	17/10/54	4 × 4 jours	++
CHA	Céphalées	19/10/54	4 × 4 jours	+++
CAR	»	19/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
				Vomissements
LE. R. ..	Myalgie	20/10/54	4 × 4 jours	* ++

NOMS	AFFECTIONS CAUSALES	DATE DE LA PRESCRIPTION	POSOLOGIE	RÉSULTATS EFFETS SECONDAIRES
ABD	Céphalées	21/10/54	4 × 4 jours	+++
BOU	»	25/10/54	4 × 4 jours	+++
BEN	Courbatures grippales	25/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
BON	Sciatique	28/10/54	4 × 4 jours	Effet nul
BOC	Céphalées	1/11/54	4 × 4 jours	++
ACK	Névralgies dentaires	3/11/54	4 × 4 jours	+++
COC	»	5/11/54	4 × 4 jours	++
CON	»	5/11/54	4 × 4 jours	++
DEB	Céphalées	5/11/54	4 × 4 jours	Effet nul
AU	Névralgies dentaires	7/11/54	4 × 4 jours	++
AZZ	Céphalées	7/11/54	4 × 4 jours	+++
BOU	Névralgies dentaires	8/11/54	4 × 4 jours	++
CHF	Névralgies dentaires	9/11/54	4 × 4 jours	+++
BEN. EL.	Céphalées	10/11/54	4 × 4 jours	Effet nul
BENN. ..	Myalgie	12/11/54	4 × 4 jours	++
BEN AI.	Névralgies dentaires	12/11/54	4 × 4 jours	++
AHO	Céphalées	15/11/54	4 × 4 jours	++
ABA	Doul. rhumatismales	18/11/54	4 × 4 jours	+++
BOU	Céphalées	18/11/54	4 × 4 jours	+++
ABB	Doul. rhumatismales	18/11/54	4 × 4 jours	++
CAS	Céphalées	23/11/54	4 × 4 jours	Pas revu
DUM ...	Doul. rhumatismales	24/11/54	3 × 2 jours	++
CHA	Névrite	26/11/54	4 × 4 jours	Effet nul
ALA	Myalgie	27/11/54	4 × 4 jours	+++
COL	Névralgies dentaires	27/11/54	4 × 4 jours	++
BEL	»	29/11/54	4 × 4 jours	++
DAI	Céphalées	30/11/54	4 × 4 jours	++
BER	Doul. rhumatismales	2/12/54	4 × 4 jours	+++
CAS	Céphalées	3/12/54	4 × 4 jours	Effet nul
BEN TI.	Névralgies dentaires	5/12/54	4 × 4 jours	Effet nul
BLO	Myalgie	5/12/54	3 × 2 jours	++
ALA	Sciatique	6/12/54	4 × 4 jours	++
LAM	Céphalées	7/12/54	4 × 4 jours	+++
DUP	Myalgie	7/12/54	4 × 4 jours	+++
COR	Névralgies dentaires	9/12/54	4 × 4 jours	++
CHA	Céphalées	11/12/54	4 × 4 jours	+++
BOU	Névralgies dentaires	11/12/54	4 × 4 jours	++
AFL	»	11/12/54	4 × 4 jours	Effet nul
DES ...	»	15/12/54	4 × 4 jours	+++
BOU ...	Torticolis	15/12/54	4 × 4 jours	Effet nul
				Vomissements
CON	Céphalées	15/12/54	4 × 4 jours	+++
ABD	Sciatique	18/12/54	4 × 4 jours	++
CON ...	Céphalées	18/12/54	4 × 4 jours	+++
DJO	»	19/12/54	4 × 4 jours	+++
ALL	Myalgie	20/12/54	6 × 4 jours	Pas revu
COL	Céphalées	20/12/54	6 × 4 jours	+++
ELG	Doul. rhumatismales	21/12/54	6 × 4 jours	++
BEL	Névralgies dentaires	23/12/54	6 × 4 jours	+++
BEN HE.	Céphalées	27/12/54	6 × 4 jours	+++
MER ...	Courbatures grippales	27/12/54	6 × 4 jours	+++
CHA	Névrite	28/12/54	6 × 4 jours	++
ELM	Névralgies dentaires	28/12/54	6 × 4 jours	+++
DOV	»	30/12/54	6 × 4 jours	+++
MES ...	Sciatique	30/12/54	6 × 4 jours	Effet nul

III

L'efficacité et l'innocuité du para-acétaminophénol dans le traitement des spasmes douloureux des muscles squelettiques, employé comme analgésique, furent mises en évidence par le traitement de 234 malades (X).

Des doses de 0,30 g. à 0,60 g. par jour, pendant 1 à 25 semaines de traitement continu, ont donné une analgésie satisfaisante chez 154 malades (66 %). Par contre, l'acide acétyl-salicylique n'a donné d'analgésie satisfaisante que dans 52 % des malades qui faisaient partie d'un groupe de 87 personnes, et 53 % dans un groupe de 128 malades.

Sur un lot de 123 malades ayant reçu les deux médicaments, on a pu constater :

55 %	des cas	para-acétaminophénol	>	aspirine
34 %	»	»	=	aspirine
11 %	»	»	<	aspirine

L'acétaminophénol a montré une efficacité supérieure à ce que laissait prévoir son pouvoir analgésique seul, chez des malades ayant des spasmes vasculaires, et ceci suggère une action propre de relaxation musculaire.

Les réactions secondaires furent pratiquement inexistantes et n'advinrent que dans 11 % des cas, pourcentage identique, dans nos expériences, à celui des placébos employés.

Par contre, l'emploi d'acide acétyl-salicylique provoqua 27,5 et 23 % de réactions secondaires sur 2 lots différents de malades.

Quand les deux produits sont essayés sur le même lot de malades, au cours des essais de toxicité chronique, 32 % des malades supportent le para-acétaminophénol, mais présentent des intolérances à l'acide acétyl-salicylique.

D'autre part, des essais de toxicité chronique ont été pratiqués en donnant des doses de 3,60 g. par jour, pendant 116 semaines : aucune atteinte rénale, sanguine ou hépatique, ni aucun effet uricosurique n'ont été constatés.

A l'exception des artérites à forme exsudative, le para-acétaminophénol s'est montré un analgésique supérieur aux salicylates, dans le traitement des spasmes des muscles du squelette, pour trois raisons principales :

- provoque une bonne relaxation de la musculature squelettique ;
- ne provoque pas d'altérations ni d'ordre sanguin, ni d'ordre chimisme urinaire ;
- a une faible toxicité.

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CLINIQUE
DU PARA-ACÉTAMINOPHÉNOL
CHEZ L'ENFANT**

I

Compte rendu de l'expérimentation clinique pratiqués chez des nourrissons et des enfants, avec une solution de para-acétaminophénol (XI).

Méthode d'étude.

Elle comprend, d'une part, les indications d'une médication analgésique-antipyrétique et, d'autre part, l'étude de toxicité au cours de traitement prolongés. Le para-acétaminophénol fut prescrit sous forme d'élixir, à raison de 120 mg. de para-acétaminophénol par 5 cm³.

On administra le para-acétaminophénol à 121 nourrissons et enfants présentant des symptômes tels que : fièvre, douleurs, irritabilités, affections respiratoires des voies aériennes supérieures, bronchites, pharyngites, trachéobronchites, laryngites ou herpès, sinusites, pneumonies petites moyennes, adénites cervicales, rubéoles, grippez, réactions postvaccinales, syndromes gastro-intestinaux, entérites, conjonctivites purulentes, maux de tête, myalgies, méningites.

Posologie.

— Pour les plus jeunes patients (jusqu'à 24 mois) : une demi-cuillerée à café (c'est-à-dire 60 mg. de para-acétaminophénol) toutes les 4 heures.

— Pour les malades entre 25 et 36 mois : une cuillerée toutes les 4 heures.

— Pour les patients jusqu'à 3 ans : une à deux cuillerées toutes les 4 heures, et ceci pendant 9 jours.

Dans la plupart des cas (107 sur 121), le traitement se poursuivit pendant une durée de 1 à 4 jours ; à noter cependant que chez 96 patients, les antibiotiques et les sulfamides furent associés au traitement.

On prescrivit également le para-acétaminophénol à un groupe de 20 nourrissons et enfants hospitalisés, atteints de tuberculose, pendant une période de cinq semaines, à la posologie suivante : une cuillerée 4 fois par jour pendant trois semaines, avec une période de repos d'une semaine entre deux cures. Tous les patients subirent des examens sanguins : étude de l'hémoglobine, numération des leucocytes. Chez cinq d'entre eux, le taux de prothrombine, le temps de coagulation et de saignement furent pratiqués également avant et après le traitement. On nota les effets secondaires.

Enfin, pour un groupe de 20 malades, le para-acétaminophénol fut administré à des enfants en-dessous de 6 ans, à raison de 480 mg. par jour, soit 3 360 mg. par semaine.

RÉSULTATS.

Action antipyrétique.

Il n'a été possible de spécifier l'action antipyrétique chez 96 patients, parce que ceux-ci reçurent également des antibiotiques. L'action antipyrétique, due à l'ensemble du traitement, fut toute-fois notée :

66 cas → excellente

16 cas → bonne

4 cas → nulle

Cependant, chez 20 malades qui ne reçurent que du para-acétaminophénol, l'on considéra l'action antipyrétique comme excellente chez 18 d'entre eux (90 %), bonne chez un patient, médiocre chez un autre.

Action analgésique.

Le para-acétaminophénol se révéla comme ayant une bonne action analgésique dans 68 cas sur 121 ; action modérée : 37 cas ; action moins nette : 6 cas. Chez les 10 derniers patients, l'effet analgésique ne peut être évalué.

Effets secondaires.

Aucun effet secondaire chez 134 sur un total de 141; vomissements chez deux malades, sans pouvoir affirmer qu'ils étaient dus au médicament.

Un cas de diarrhée et de douleurs abdominales (au 3^e jour) sans suite, malgré la prolongation du traitement; un cas d'urticaire et un cas d'épistaxis qui ne se renouvela pas au cours du traitement.

Étude de la toxicité.

Aucun phénomène, dû à une toxicité possible, ne fut noté (pas d'altération sanguine). 141 patients considérèrent la médication comme très acceptable.

CONCLUSIONS.

Les tests cliniques pratiqués chez 121 malades montrèrent que le para-acétaminophénol produisit une action analgésique et antipyrétique suffisante et qu'il n'y eut aucun effet secondaire dû au médicament. L'administration prolongée, chez une vingtaine d'enfants hospitalisés, ne procura aucun effet secondaire, aucun effet sur la concentration de l'hémoglobine et sur la numération globulaire. Des tests spéciaux, chez cinq de ces malades, indiquèrent que l'administration prolongée du para-acétaminophénol n'avait aucune action sur la prothrombine, le temps de saignement et de coagulation.

Ces études cliniques montrèrent les doses employées chez les enfants et les nourrissons. Le médicament fut enfin bien accepté et parfaitement toléré par les malades.

II

Etude portant sur 40 cas. (XII)

Expérimentation faite du 1^{er} juin au 1^{er} septembre (1955).

Mode d'administration.

En suppositoires comprenant 0,20 g de para-acétaminophénol par suppositoire enfants.

Méthode d'expérimentation.

Cette étude s'est déroulée presque exclusivement dans un Service d'O.R.L., sur des enfants à opérer des amygdales et des végétations, enfants dont les âges sont échelonnés entre 2 ans 1/2 et 13 ans.

D'autre part, quelques cas sporadiques ont été étudiés et ce sont des malades agités.

On a employé deux méthodes :

- 1° une méthode comparative, la moitié des enfants à opérer recevant le matin même un suppositoire, l'autre moitié, la thérapeutique classique du service : 0,01 de gardénal par année d'âge *et per os* ;
- 2° une méthode absolue, tous les enfants à opérer recevant un suppositoire (1/2 en-dessous de 3 ans).

Ces deux méthodes visaient à éliminer le facteur « ambiance », qui existe fatalement dans une salle commune de jeunes opérés.

Par ailleurs, il faut signaler que tous les enfants recevaient, le jour précédent, le même traitement préparatoire (hémostatique et bromures) et la même anesthésie.

RÉSULTATS ET OBSERVATIONS.

Dans l'ensemble, tous les enfants se sont montrés calmes. On n'a vu aucun enfant agité au point de nécessiter une autre thérapeutique sédative.

D'autre part, il y a une excellente tolérance et l'on n'a pas noté d'incidence particulière sur le système cardio-vasculaire, la tension artérielle et le pouls restant pratiquement les mêmes.

L'acétaminophénol n'a pas d'action non plus sur la tendance hémorragique ou l'appareil digestif, en particulier on n'a remarqué ni nausées, ni vomissements.

CONCLUSIONS.

Ce premier travail n'a eu pour but que de déterminer la tolérance des petits enfants à l'acétaminophénol, et l'on a constaté que son administration ne comportait pas de contre-indication et était parfaitement supportée par les petits enfants.

ABRÉVIATIONS

V	=	Végétations.
A	=	Amygdales.
A.P.	=	Angine pultacée.
T.A.	=	Tension artérielle.
Pré-opér.	=	Pré-opératoire.

AGE	CAUSE DE MALADIE	MOMENT DE L'ADMINISTRATION	QUANTITÉS	RÉSULTATS	INCIDENCES DIVERSES
12 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér. (le matin)	1 sup.	Enfant calme	T.A. 11-6,5 Pouls 90 = pas d'hémorragie
3 ans	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-6 Pouls 146 = »
13 ans	A	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-6,5 Pouls 120 = »
11 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 11-6 Pouls 124 = »
6 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 9,5-5,5 Pouls 120 = »
7 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 8,5-5 Pouls 140 = »
3 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 8,5-5 Pouls 136 = »
4 ans	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 9-6 Pouls 140 = »
6 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-7 Pouls 134 = »
3 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 8-5 Pouls 140 = »
6 ans	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-6 Pouls 140 = »
5 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 9-5 Pouls 140 = »
5 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-7 Pouls 140 = »
2 ans $\frac{1}{2}$	A.P. enfant agité		1 sup.	nul	
7 ans	V	Pré-opér.	1 sup.	Enfant calme	T.A. 11-7 Pouls 140 = »
5 ans	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-5 Pouls 140 = »
4 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 11,5-6 Pouls 140 = »

AGE	CAUSE DE MALADIE	MOMENT DE L'ADMINISTRATION	QUANTITÉS	RÉSULTATS	INCIDENCES DIVERSES
6 ans	V	Pré-opér.	1 sup.	Enfant calme	T.A. 12-7 »
6 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-7 »
6 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 9-5 petit saignement
6 ans	A + V	Pré-opér. (le matin)	1 sup.	»	T.A. 12-7 = pas d'hémorragie
4 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-7 »
7 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 13-8 »
7 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-8 »
8 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 13-8 »
8 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-6 »
4 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-8 »
5 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 13-8 »
4 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 13-9 »
2 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	$\frac{1}{2}$ sup.	»	T.A. 12-7 »
10 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 14-8 »
5 ans $\frac{1}{2}$	V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-7 »
9 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 11-6 »
6 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-6 »
11 ans	A	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 11-7 »
13 ans	A	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10,5-6 »
8 ans	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 12-5 »
5 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	1 sup.	»	T.A. 10-5 »
2 ans $\frac{1}{2}$	A + V	Pré-opér.	1 sup. (par erreur)	enfant un peu agité	»
5 ans	Epistaxis (céphalée)		3 sup.	enfant calme calmé en 2 heures durée de l'effet 2 heures	T.A. 15-9 »

CONCLUSION GÉNÉRALE

Activité.

Il ressort de la première expérimentation (Rapport I, pp. 23 à 28) que le para-acétaminophénol semble particulièrement efficace dans les névralgie dentaires et faciales, ainsi que dans les douleurs rhumatismales chroniques, comme le montre le tableau ci-dessous.

RÉSULTATS		
	Très bons	Médiocres
— Abscès dentaires	100 %	0 %
— Névralgies dentaires	100 %	0 %
— Névralgies faciales	100 %	0 %
— Sciatiques	50 %	50 %
— Céphalées	70 %	30 %
— Douleurs intercostales	50 %	50 %
— Douleurs rhumatis- males	— type lumbago ..	70 %
	— cervico-brachiale	30 %
	— Périarthrite	
	scapulo-humérale	75 %
		25 %

Dans l'étude que nous avons pratiquée sur 210 malades (p. 29) :

93 se sont déclarés complètement soulagés;

77 ressentient une amélioration assez nette, mais incomplète;

43 avaient obtenu des effets nuls.

(A noter que, dans ce dernier groupe, certains patients n'ont pas été revus).

BATTERMAN et GROSSMAN ont constaté, d'autre part, que le para-acétaminophénol est :

— supérieur.)	à l'acide acétyl-salicylique dans	55 % des cas
— égal.)		34 % »
— inférieur..)		11 % »

Dans l'expérimentation pratiquée chez 121 nourrissons et enfants présentant des symptômes divers fébriles et douloureux, les résultats furent plus difficiles à interpréter, en raison de l'adjonction d'antibiotiques au traitement. Cependant 20 malades reçurent du para-acétaminophénol seul, et l'on put considérer l'action antipyrétique comme :

— excellente chez 18 d'entre eux;
 — bonne » 1 »
 — médiocre » 1 »

(p. 42).

Une dernière étude portant sur 40 cas (pp. 43 à 45) révéla que le traitement était plus actif que celui employé classiquement (phénobarbital).

Enfin, FLINN et BRODIE ont montré que le para-acétaminophénol provoquait une augmentation de 30 % du seuil de la perception de la douleur, et il a semblé également que la courbe d'action était plus douce et plus prolongée qu'avec les thérapeutiques classiques et qu'elle évitait la sensation de frissons à la remontée thermique. (XIII)

Tolérance.

Sur 82 cas traités (p. 23), on a observé 5 intolérances se traduisant principalement par des troubles digestifs.

Nous-mêmes, dans l'étude portant sur 210 malades (p. 31), nous avons eu :

- 2 cas de vertige;
- 4 cas d'asthénie ;
- 2 cas de vomissements.

Il est difficile, cependant, de dire si ces effets sont dus au médicament ou s'ils ont une autre origine.

BATTERMAN et GROSMAN trouvèrent que les effets secondaires étaient pratiquement inexistantes (p. 37), avec un pourcentage identique aux intolérances rencontrées par le lactose, placebo employé dans ces expérimentations.

Aucun effet secondaire, d'autre part, chez 134 enfants et nourrissons (p. 42). sur un total de 141. Les quelques intolérances constatées sont difficilement imputables au médicament.

Enfin, les résultats de la dernière étude (p. 43) révélèrent une excellente tolérance, et on n'a pas noté d'incidence sur le système cardio-vasculaire, la T.A. et le pouls qui sont restés pratiquement les mêmes pendant tout le cours de l'expérimentation.

Toxicité.

Les résultats obtenus au cours des essais de tolérance confirment les travaux de LESTER et GREENBERG.

Il a d'ailleurs été démontré par la suite (XIV) :

	Hémoglobine transformée en méthémoglobine	Accumulation
0,05 g/kg acétanilide	55 %	++
0,05 g/kg phénacétine	33,5 %	0
0,05 g/kg acétaminophénol ..	1,7 %	0

EN RÉSUMÉ :

Le para-acétaminophénol est doué de propriétés antithermiques et analgésiques certaines. Il est bien toléré dans l'ensemble, puisque le pourcentage des effets secondaires reste faible et qu'il ne provoque ni irritation stomacale, ni altération sanguine. (XV) (XVI)

Il semble donc qu'il mérite d'être préféré aux produits dont il est issu : la phénacétine et l'acétanilide.

BIBLIOGRAPHIE

- I — SAVY. P. — *Traité de Thérapeutique Clinique*, 1948.
 - II — ABAHARY. — *Maladies médicamenteuses*, 141.
 - III — HEUBNER W. — *Arch. Exp. Pharm. Pharmacol.* 1913, 72, 241.
 - IV — HINSBERG A. — TREUPEL G. — *Arch. Exp. Pharm. Pharmacol.* 1894, 33, 216-250.
 - V — BRODIE B.B. et AXELROD. — *J. Pharm. Exp. Therap.* 1949, 97, 58-67.
 - VI — LESTER D. et GREENBERG L.A. — *J. Pharm. Exp. Therap.* 1947, 90, 67-75.
 - VII — LESTER D. et GREENBERG L.A. — *J. Pharm. Exp. Therap.* 1947, 90, 150-153.
 - VIII — GOODMAN. — *Pharmacol. Bas. of Therap.* 1949, p. 244.
 - IX — VOGEL Arthur. — *Pract. Orgna. Chemn.*, pp. 862-863.
 - X — BATTERMAN et GROSSMAN. — *Fed. Proc. Vol. XIV, Partie n° 1, Rapport* 1023, mars 1955.
 - XI — DONALD A., CORNELY M.D., JOSEPH A. et RITTER M.D. — *Philadelphia*.
 - XII — *Etude expérimentale clinique du para-acétaminophénol chez l'enfant.* — Hôpital NECKER, Service du Docteur BOUCHET.
 - XIII — FLINN F.B. et BRODIE B.B. — *The effect on the pain threshold of N-Acetyl P-Aminophenol, a product derivied in the body from Acetanilid.* — *J. Pharmacol. a. Exp. Therap.* 1948, 94, 76-77.
 - XIV — RENAULD H., ROHRBACH P., DUGNIOLE J. — *Propriétés pharmacodynamiques du N-acetyl P-aminophenol, métabolite de la phénacétine et de l'acétanilide.* — *Thérapie*, 1956, 11, n° 2, pp. 300-307.
 - XV — BACQ. — *Pharmacodynamie biochimique*, p. 651.
 - XVI — BOREUS L.O. et SANDBERG F. — *Acta Physiol. Scand.* 1953, 28.
-

Les
Impressions
KELLERMANN
PARIS (13^e)
